

12 **EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG**

21 Anmeldenummer: 69119710.5

51 Int. Cl.5: **C07D 405/04 , C07D 405/14 ,
 C07D 409/14 , A61K 31/35 ,
 A61K 31/445**

22 Anmeldetag: 24.10.89

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten:
 ES + GR.

30 Priorität: 28.10.88 DE 3836676

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
 02.05.90 Patentblatt 90/18

84 Benannte Vertragsstaaten:
 AT BE CH DE ES FR GB GR IT LI LU NL SE

71 Anmelder: **HOECHST AKTIENGESELLSCHAFT**
 Postfach 80 03 20
 D-6230 Frankfurt am Main 80(DE)

72 Erfinder: **Naik, Ramchandra Ganapati, Dr.**
 M-4, Hoechst Executive Quarters Darga Road

Mulund (West) Bombay 400 082(IN)

Erfinder: **Lal, Bansi, Dr.**

30A, Advani Apartments

Mulund (West) Bombay 400 080(IN)

Erfinder: **Rupp, Richard Helmut, Dr.**

Roederweg 16a

D-6240 Königstein/Taunus(DE)

Erfinder: **Sedlacek, Hans Harald, Dr.**

Sonnenhang 3

D-3550 Marburg(DE)

Erfinder: **Dickneite, Gerhard, Dr.**

Zum Neuen Hieb 31

D-3550 Marburg(DE)

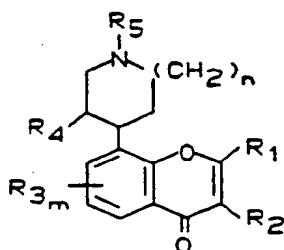
Erfinder: **Czech, Jörg, Dr.**

Höhenweg 3

D-3550 Marburg(DE)

54 Die Verwendung von 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivaten, neue 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate und diese enthaltende Arzneimittel.

57 Verbindungen der Formel I

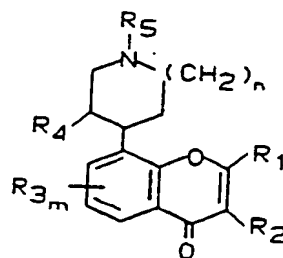


I

in der die Substituenten R₁-R₅ sowie n und m die genannten Bedeutungen haben, eignen sich zur Bekämpfung von Tumoren.

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivaten, neue 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate und diese enthaltende Arzneimittel.

Benzopyranderivate sind bereits aus der europäischen Patentschrift mit der Nr. 0137193 und der deutschen Offenlegungsschrift 36 12 337 bekannt. In letzterer werden Verbindungen der Formel a) offenbart



a)

in der die Substituenten R_1 bis R_5 und m sowie n die genannten Bedeutungen haben; die Verbindungen haben eine entzündungshemmende analgetische und immunmodulierende Wirkung.

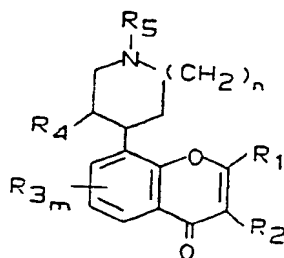
Überraschenderweise wurde nun gefunden, daß bestimmte 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate Onkogen-kodierte Kinasen inhibieren und sich somit zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen eignen.

Die Expression von Onkogenen in einer Säuretierzelle geht mit dem Übergang vom normalen zum transformierten Zelltypus, welcher dann zu einer Krebszelle wird, einher. Die Transformation wurde durch Infektion einer Zelle mit einem Retrovirus hervorgerufen. Ein gut bekanntes Beispiel war die Infektion von Mäusen mit Rous-Sarkom-Virus, welche anschließend Krebs entwickelten. Das entsprechende Onkogen, das für die bösartige Transformation verantwortlich war, wurde mit "SRC"-(Sarcoma) Gen bezeichnet (J.S. F. L. Erikson; Nature 269, 346-348 (1977)). Viele bis dato bekannte Onkogene sind durch die Expression eines Proteins mit Kinaseaktivität gekennzeichnet. Die Enzyme katalysieren die Übertragung der Phosphatgruppe des ATP auf eine Aminosäure. Im Gegensatz zu vielen anderen Proteinkinasen, die die Phosphatgruppe auf einen Seryl- oder Threonylrest übertragen, phosphorylieren die meisten Onkogen-kodierten Kinasen einen Tyrosylrest der Proteinkette. Abgesehen davon ist es bekannt, daß Onkogene Tyrosinkinaseaktivität besitzen. (K. Mölling et al., Nature (London) 312, 558-561 (1984); B. Singh et al., Virology 60, 1149-1152 (1986)).

Tyrosinkinaseaktivität wird auch in Wachstumsfaktorrezeptoren exprimiert; neue Erkenntnisse zeigen, daß das Wachstum vieler Tumoren von der Gegenwart von Wachstumsfaktoren abhängt, wie Epidermal Growth Factor (EGF), Transforming Growth Factor α (TGF α) oder Platelet Derived Growth Factor (PDGF) (A.S. Goustin, G.D. Shipley, H.L. Moses, Cancer Research 46, 1015-1029 (1986)). Im Anschluß an die Bindung des Wachstumsfaktors an seinen Rezeptor wird die Tyrosinkinase, welche eine Eigenkomponente des Wachstumsfaktorrezeptors ist, stimuliert.

Ein Inhibitor der Tyrosinkinase und vielleicht der Serin/Threoninkinase könnte deshalb die Hemmung von Tumorentstehung und Tumorausbreitung erwartet werden, und er könnte in der Tumorthherapie eingesetzt werden.

Die vorliegende Erfindung betrifft deshalb die Verwendung von 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivaten der Formel I zur Inhibition von Onkogen-kodierten Kinasen und Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen und zur Bekämpfung von Tumorerkrankungen. Die Formel I lautet,

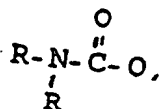


I

in der

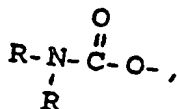
R_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl-C₁-C₄-alkyl, substituiertes C₁-C₆ Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Aryl, polycyclische Ringe einbegriffen aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder COO-C₁-C₄-Alkylgruppe, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Amido-, Arylamino-, Diarylamino- oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;

R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Nitro, Amino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder ein Halogen, Hydroxy, Alkoxy, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet;
 R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Hydroxyl, Carboxyl, C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe oder Halogen, O-Alkyl- $\text{C}(=\text{O})$ -alkyl,
 -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl,



wobei

R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl und Aryl steht, bedeutet;
 R₄ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aryloxy, Amino oder eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe,



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl,

O-Alkyl- $\text{C}(=\text{O})$ -alkyl oder Aryl steht, bedeutet;
 R₅ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Alkylamino-,

C₁-C₄-Alkanoyl, $\text{C}(=\text{O})$ -O-C₁-C₄-Alkyl oder Aroyl, wobei die Arylgruppe unsubstituiertes oder mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, bedeutet;
 m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und
 n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,
 und deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen haben zwei asymmetrische Zentren, eines an der Verbindungsstelle des Stickstoffheterocyclischen Ringes mit dem Benzopyranteil (C-4'), das andere beim durch R₄ substituierten Kohlenstoffatom (C-3'), wodurch zwei optische Isomerenpaare möglich sind. Die Definition der erfindungsgemäßen Verbindungen beinhaltet alle möglichen Stereoisomere und deren Mischungen. Ganz besonders beinhaltet sie die racemischen Formen und die isolierten optischen Isomeren mit der angegebenen Aktivität. Die zwei Racemate können durch physikalische Methoden, wie z.B. fraktionierte Kristallisation, getrennt werden. Die einzelnen optischen Isomere können von den Racematen durch Standardmethoden, wie z.B. Salzbildung mit einer optisch aktiven Säure und anschließende Kristallisation, erhalten werden. Geeignete Alkylgruppen für R₁ bis R₅ sind z.B. geradkettige oder verzweigte Radikale mit bis zu 6, vorzugsweise bis zu 5 Kohlenstoffatomen, z.B. Methyl-, Äthyl-, Propyl-, Isopropyl-, t-Butyl-, Pentyl- oder Isopentylgruppen.

Geeignete substituierte Alkylgruppen für R₁ bis R₅ sind z.B. Halogenalkyl, wie Trifluormethyl, Hydroxyalkyl, wie Hydroxyäthyl, oder Carboxyalkyl, wie Carboxyäthyl.

Geeignete Beispiele für eine Cycloalkylgruppe als R₁ und R₅ mit 3 bis 6 Kohlenstoffatomen sind Cyclopropyl, Cyclobutyl, Cyclopentyl oder Cyclohexyl. Cyclopropylmethyl ist ein Beispiel für Cycloalkylalkyl.

Ein Beispiel für eine Arylalkylgruppe als R₁ und R₅ ist eine Phenylalkylgruppe, in der die Phenylgruppe substituiert oder einfach oder mehrfach durch Substituenten wie Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, oder eine Trifluormethylgruppe, Aminogruppe und substituierte Aminogruppe substituiert ist.

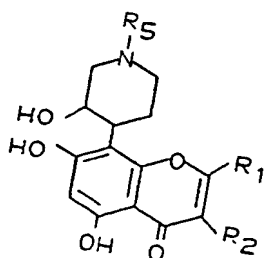
Ein Beispiel für eine Arylgruppe als R₁ und R₅ ist eine Phenylgruppe, die unsubstituiert oder einfach oder mehrfach durch Substituenten wie Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Carboxy, COO-Alkyl, NH₂, CONH-Alkyl, CON (Alkyl)₂, Nitro oder Trifluormethyl, Amino, C₁-C₄-Alkylamino, Di-C₁-C₄-alkylaminosubstituiert ist.

Ein geeignetes Beispiel für eine Alkylaminogruppe als R₁ und R₅ ist (CH₂)_n-NR₆R₇, wobei n 1 bis 3 ist

und R_6 und R_7 Alkyl sind und dieselbe Bedeutung haben wie oben für Alkyl R_1 bis R_5 angegeben; außerdem können R_6 und R_7 gemeinsam mit dem Stickstoffatom, an das sie gebunden sind, ein heterocyclischer Ring mit einem oder mehreren Heteroatomen sein. Geeignete Beispiele für heterocyclische Ringe, die von R_6 und R_7 , gemeinsam mit dem Stickstoff, an den sie gebunden sind, gebildet werden, sind Piperidin, Pyrrolidin, Morpholin, Piperazin oder Imidazol, die unsubstituiert oder in einer oder mehreren Stellungen durch C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Aryl oder eine Hydroxyl- oder Aminogruppe substituiert sein können.

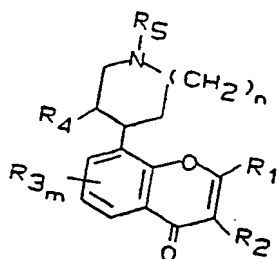
Geeignete Beispiele für Salze der erfindungsgemäßen Verbindungen mit anorganischen oder organischen Säuren sind das Hydrochlorid, Hydrobromid, Sulfat, Phosphat, Acetat, Oxalat, Tartrat, Citrat, Maleat oder Fumarat.

Bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel Ia



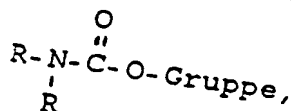
Ia

in der R_1 Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl, Naphthyl, Aryl, Aralkyl, substituiertes Aryl oder einen C_3 - C_9 -Heterocyclus bedeutet;
 R_2 Wasserstoff oder C_1 - C_3 -Alkyl bedeutet,
 R_5 C_1 - C_3 Alkyl oder C_3 - C_5 -Cycloalkyl, oder C_3 - C_5 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalzen.
 Ganz besonders bevorzugt ist die Verwendung von Verbindungen der Formel Ia gemäß Anspruch 2, die dadurch gekennzeichnet sind, daß R_1 Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Methylphenyl, Aminophenyl, Bromphenyl, Hydroxyphenyl oder Naphthyl bedeutet, R_2 Wasserstoff bedeutet, und R_5 Methyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.
 Weiterhin gehören zum Erfindungsgegenstand die neuen Verbindungen der Formel Ib

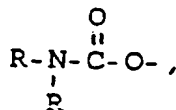


Ib

in der mindestens einer der Substituenten eine der folgenden Bedeutungen hat, während die jeweils weiteren Substituenten eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben können: R_1 bedeutet C_3 - C_5 -Cycloalkyl, einen C_3 - C_9 -Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C_3 - C_5 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, polycyclische Ringe, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Aralkyl, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino-, Diarylamino- oder $-CH_2O-C_1-C_4$ -Alkyl;
 R_2 bedeutet Aryl, Hydroxy, Alkoxy, COOH, $COO-C_1-C_4$ -Alkyl, $-CHO$, $-CH_2OH$ oder $-CH_2O-C_1-C_4$ -Alkyl;
 R_3 bedeutet Carboxyl, eine Halogen-, $-CHO$, $-CH_2OH$, $-CH_2O-C_1-C_4$ Alkyl-



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl,
Cycloalkyl und Aryl steht;
R₄ bedeutet



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl,
Cycloalkyl oder Aryl steht;

R₅ bedeutet Aryl, wobei die Arylgruppe mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, und
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und

n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,

sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze. Die Herstellung dieser Verbindungen
kann z.B. wie in der EP 0 157 193 oder der DE 3 612 337 beschrieben erfolgen.

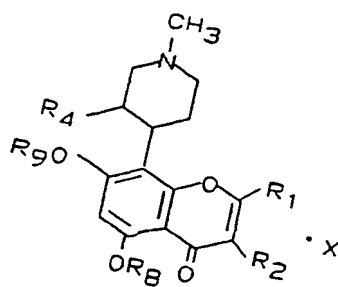
Bevorzugte erfindungsgemäße Verbindungen, bzw. Verbindungen, die sich für die erfindungsgemäße
Verwendung besonders eignen sind z.B.:

- (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-thienyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
- (±) cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
- (+) -cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
- (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
- (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
- (±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (+) -cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,5-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,4-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-methylphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-methylphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-aminophenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
hydrochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-bromphenyl)-8-[4-(3 hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydro-
lorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-naphthyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-
drochlorid,
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on und
- (-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

Weitere erfindungsgemäße 4H-1-Benzopyran-4-on-Derivate bzw. Verbindungen, die sich besonders für
erfindungsgemäße Verwendung eignen, sind in den nachfolgenden Tabellen 1 und 2 mit zugehörigen
physikalischen Daten aufgeführt. Die Tabelle 1 bezieht sich auf die Formel Ic

5

10



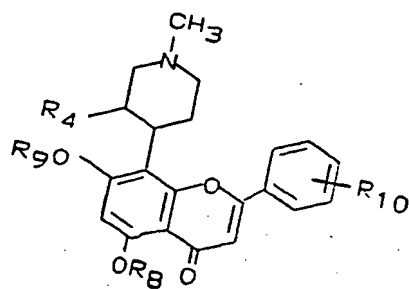
Ic

und die Tabelle 2 bezieht sich auf die Formel Id

15

20

25



Id

30

35

40

5

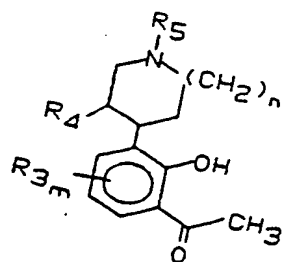
Tabelle 1

Verb.	R ₁	R ₂	R ₄	R ₈	R ₉	X	Schmelzpunkt	Optische Drehung
							(°C)	
1	H	H	OH	H	H	-	298 (Zers.)	(±)
2	H	H	OH	CH ₃	CH ₃	HCl, 1,5H ₂ O	173-175	(±)
3	CH ₃	H	OH	H	H	HCl,	237-240	(±)
4	CH ₃	H	OH	H	H	HCl,	241-43	(+)
5	CH ₃	H	OH	H	H	HCl,	241-42	(-)
6	CH ₃	H	OH	H	CH ₃	HCl,	230-232	(±)
7	CH ₃	H	OH	CH ₃	CH ₃	2HCl, 2H ₂ O	236-239	(±)
8	CH ₃	H	H	H	H	H ₂ O	232-233	(±)
9	C ₂ H ₅	H	OH	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	230-233	(±)
10	C ₂ H ₅	H	OH	CH ₃	CH ₃	HCl, 1,5H ₂ O	240-242	(±)
11	n-C ₃ H ₇	CH ₃	OH	H	H	-	191-192	(±)
12	n-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	HCl,	190-192	(±)
13	n-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	197-200	(+)
14	n-C ₃ H ₇	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	198-201	(-)
15	n-C ₄ H ₉	H	OH	H	H	HCl, H ₂ O	157-159	(±)
16	CH ₃	CH ₃	OH	H	H	H ₂ O	232-233	(±)
17	2-Pyridyl	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	229 °C	(±)
18	3-Pyridyl	H	OH	H	H	2HCl, 2H ₂ O	278-280	(±)
19	4-Pyridyl	H	OH	H	H	2HCl, 1,5H ₂ O	236-238	(±)
20	CO ₂ H	H	OH	CH ₃	CH ₃	H ₂ O	>340	(±)
21	2-Thienyl	H	OH	H	H	2H ₂ O	243-244	(±)
22	2-Thienyl	H	OH	CH ₃	CH ₃	-	207-208	(±)
23	2-Pyridyl	H	OH	H	H	2HCl, 2H ₂ O	220-228	(-)
24	β-Styryl	H	OH	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	>300	(±)
25	1-Naphthyl	H	OH	H	H	HCl, H ₂ O	195-200	(±)
26	2-Naphthyl	H	OH	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	280-282	(±)
27	(2-Chlorphenyl)methyl	H	OH	H	H	HCl	270-275	(±)

Tabelle 2

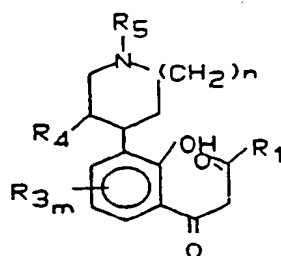
Verb.	R ₁₀	R ₈	R ₉	X	Schmelzpunkt (°C)	Optische Drehung
28	H	H	H	HCl, 2H ₂ O	273-275	(±)/trans
29	4-NO ₂	H	H	HCl, 3H ₂ O	249 (Zers.)	(±)
30	4-NO ₂	CH ₃	CH ₃	HCl, 2H ₂ O	257-260 (Zers.)	(±)
31	2-Cl	H	H	HCl, H ₂ O	198-200	(±)
32	2-Cl	CH ₃	CH ₃	1,5HCl, H ₂ O	190-191	(±)
33	4-NH ₂	H	H	2HCl, 2H ₂ O	240-242	(±)
31	3,5-Dimethoxy	CH ₃	CH ₃	HCl, 1,5H ₂ O	180-182	(±)
32	4-Br	H	H	HCl, 2,5H ₂ O	215	(±)
33	4-Cl	CH ₃	CH ₃	HCl, H ₂ O	225	(±)
34	2,4-Dichlor	H	H	HCl, 2H ₂ O	165-166	(±)
35	4-F	H	H	HCl, 1,5H ₂ O	285-287	(±)
36	2-F	H	H	HCl, 3H ₂ O	263-265	(±)
37	4-Methyl	H	H	HCl, 2H ₂ O	247-49	(±)
38	3,5-Dihydroxy	H	H	HCl, 2H ₂ O	300-302	(±)
39	3-Cl	H	H	HCl, 2H ₂ O	288-290	(±)
40	3-Methyl	H	H	HCl, 2H ₂ O	268	(±)
41	2-Methyl	H	H	HCl, 2H ₂ O	204-205	(±)
42	2-Cl	H	H	HCl, 2H ₂ O	190-192	(±)
43	H	H	H	HCl, 2H ₂ O	269-271	(+)
44	3-Br	H	H	HCl, 2H ₂ O	285	(±)
45	3-CO ₂ Me	H	H	HCl, 2H ₂ O	235	(±)
46	2,5-Dichlor	CH ₃	CH ₃	1,5HCl, 3H ₂ O	251-252	(±)
47	3-COOH	H	H	HCl, H ₂ O	270	(±)
48	2-Cl	CH ₃	CH ₃	HCl, 1,5H ₂ O	190-194	(±)
49	H	H	H	HCl, 0,5H ₂ O	266-269	(-)
50	H	H	H	H ₂ O	270-271	(-)
51	4-OH	H	H	HCl	> 340	(+)
52	4-Phenyl	H	H	HCl	240-242	(±)
53	2-Br	H	H	HCl	250-252	(±)
54	2-OH	H	H	H ₂ O	265-270	(±)

Die Herstellung einiger der erfindungsgemäß verwendbaren Verbindungen, sowie die Herstellung der notwendigen Ausgangsstoffe sind in der deutschen Offenlegungsschrift 36 12 337 auf die an dieser Stelle Bezug genommen wird, ausführlich beschrieben. Ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der Formel gemäß Anspruch 4 ist ebenfalls Gegenstand der vorliegenden Erfindung. Das Verfahren ist dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel II



II

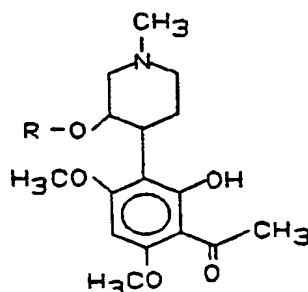
vorin R₄ Hydroxy oder Acetoxy und R₃, R₅, n und m die genannten Bedeutungen haben, z.B. mit einem Kaliummetall und dem Alkylester einer Säure der Formel R₁-COOAlkyl, wobei R₁ die zur Formel I genannten Bedeutungen hat, umsetzt zu einem Diketon der Formel III



III

und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_1 , R_3 , R_5 , m und n die angegebenen Bedeutungen haben, R_4 die Hydroxy- oder Acetoxygruppe und R_2 Wasserstoff bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_5 CH_3 bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umgesetzt und die erhaltene Verbindung sauer oder alkalisch umgesetzt wird zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_5 Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_5 Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel Ib umsetzt, worin R_5 unsubstituiertes oder substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umgesetzt zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_2 Dialkylaminomethyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, nitriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_2 - NO_2 bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_2 - NO_2 darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_2 die Aminogruppe darstellt.

Die Bedingungen für die einzelnen Reaktionsschritte sind die gleichen wie in der deutschen Offenlegungsschrift 36 12 337 beschrieben. Eine besonders bevorzugte Methode zur Herstellung erfindungsgemäßer Verbindungen ist die Umsetzung einer Verbindung der Formel IV



IV

in der R gleich $-\text{COCH}_3$ oder H ist, mit einer Verbindung der Formel $\text{R}_1-\text{COO X}$

in der $\text{X} =$ Wasserstoff oder Halogen, vorzugsweise Wasserstoff oder Chlor ist. Diese Veresterung findet unter allgemein bekannten Bedingungen statt, wie z.B. im Organikum, VEB, Deutscher Verlag der Wissenschaften, 15. Auflage, Berlin 1977, Kapitel D7. beschrieben. Die so gebildeten Ester werden mit Basen, z.B. Natriumhydrid, vorzugsweise in aprotischen Lösungsmitteln, z.B. Tetrahydrofuran, Dioxan oder N,N -Dimethylformamid, in einer Inertatmosphäre behandelt, wobei Diketone entstehen, die üblicherweise nicht isoliert werden. Beim Rühren mit einer Mineralsäure, z.B. HCl , cyclisieren die Ketone und es entstehen Benzopyran-4-on-Derivate der Formel Ib. Das Verfahren hat eine breite Anwendbarkeit und ist besonders brauchbar für die Herstellung von Verbindungen wie Formel Ib, wobei R_1 für Aryl- und Heteroarylgruppen steht. Die beschriebene Umsetzung wird in den Beispielen näher erläutert.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen besitzen pharmakologische Eigenschaften, insbesondere inhibieren sie Onkogenkodierte Kinasen, wie Tyrosinkinase, Serin/Threoninkinase, und Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinase und es kann deshalb erwartet werden, daß sie Wachstum und Ausbreitung von Tumoren inhibieren und in der Tumorthherapie angewendet werden können.

Erfindungsgegenstand sind demzufolge auch Arzneimittel zur Bekämpfung von Tumoren, die durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder mindestens einem ihrer

pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalze gekennzeichnet sind und, die Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer Wirkung gegen Tumoren.

Die erfindungsgemäße Verwendung der 4-H-1-Benzopyran-4-on Derivate erfolgt in an sich bekannter, dem Fachmann geläufiger Weise. Als Arzneimittel wird eine wirksame Menge des genannten Wirkstoffs entweder per se oder vorzugsweise in Kombination mit geeigneten pharmazeutischen Hilfsstoffen in Form von Tabletten, Dragees, Kapseln, Suppositorien, Emulsionen, Suspensionen oder Lösungen eingesetzt, wobei der Wirkstoffgehalt bis etwa 95 %, vorzugsweise zwischen 10 und 75 % beträgt.

Welche Hilfsstoffe für die gewünschte Arzneimittelformulierung geeignet sind, ist dem Fachmann aufgrund seines Fachwissens geläufig. Neben Tablettenhilfsstoffen, Lösemitteln, Gelbildnern, Suppositorien, Grundlagen und anderen Wirkstoffträgern können beispielsweise Antioxidantien, Dispergiermittel, Emulgatoren, Entschäumer, Geschmackskorrigentien, Konservierungsmittel, Lösungsvermittler oder Farbstoffe verwendet werden.

Der Wirkstoff kann oral, parenteral, intravenös oder rektal appliziert werden, wobei die intravenöse Applikation bevorzugt ist. Für eine orale Anwendungsform wird der genannte Wirkstoff gegebenenfalls mit weiteren aktiven Verbindungen mit den dafür geeigneten Zusatzstoffen, wie Trägerstoffen, Stabilisatoren oder inerten Verdünnungsmitteln, vermischt und durch die üblichen Methoden in geeignete Darreichungsformen gebracht, wie Tabletten, Dragees, Steckkapseln, sowie wäßrige, alkoholische oder ölige Suspensionen beziehungsweise Lösungen. Als inerte Träger können z.B. Gummi arabicum, Magnesia, Milchsücker, Glucose oder Stärke, insbesondere Maisstärke, verwendet werden. Dabei kann die Zubereitung sowohl als Trocken- als auch als Feuchtgranulat erfolgen. Als ölige Trägerstoffe oder Lösemittel kommen beispielsweise pflanzliche oder tierische Öle in Betracht, wie Sonnenblumenöl oder Lebertran.

Zur subkutanen oder intravenösen Applikation wird der Wirkstoff gewünschtenfalls mit den dafür üblichen Substanzen wie Lösungsvermittler, Emulgatoren oder weiteren Hilfsstoffen in Lösung, Suspension oder Emulsion gebracht. Als Lösungsmittel kommen zum Beispiel in Frage Wasser, physiologische Kochsalzlösung oder Alkohole zum Beispiel Ethanol, Propanol, Glycerin, daneben auch Zuckerlösungen wie Glucose- oder Mannitlösungen, oder auch eine Mischung aus den verschiedenen genannten Lösungsmitteln.

Die zu verabreichende Dosis an 4-H-1-Benzopyran-4-on Derivaten kann einen weiten Bereich überstreichen. Als täglich zu verabreichende Dosis ist eine solche zu wählen, die dem gewünschten Effekt angepaßt ist. Pro Patient werden vorzugsweise täglich etwa 20 bis 1000 mg, vorzugsweise intravenös verabreicht. Es können im Bedarfsfall auch darüber oder darunter liegende Tagesdosen verabreicht werden, wobei eine Höchstmenge von 2000 mg nur kurzzeitig überschritten werden sollte.

Die pharmakologischen Eigenschaften der genannten Verbindungen werden durch die folgenden pharmakologischen Tests belegt, welche mit erfindungsgemäßen Verbindungen und ihrer Salze ausgeführt wurden; die erhaltenen Ergebnisse sind in der Tabelle III angeführt.

Prüfungsmethoden

Tyrosinkinase-Inhibitionstests

Prüfungsverfahren

Ausgangsmaterial für die Tyrosinkinase-Aktivität war die Ratten-Tumorzelllinie RR 1022 (ATCC CCL47), die in RPMI 1640-medium + 10 % FCS kultiviert wurde. Diese Zelllinie ist mit RSV (Rous-Sarkom-Virus) transformiert und enthält das Onkogenprodukt PP60^{v-src}, welches Tyrosinkinase-Aktivität besitzt.

Die Zellen wurden bis fast zur Konfluenz kultiviert, mit PBS (Phosphate Buffered Saline) gewaschen, von der Kulturfiasche abgeschabt und zweimal wiederholt gewaschen (0,85 % NaCl) und zentrifugiert (200 x g).

Schließlich wurden 100 µl Puffer (10 % Glycerin, 25 mM Tris-HCl pH 7,4, 10 mM KCl, 1 mM EDTA, 1 % Triton X-100, Tensid der Fa. Rohm & Haas, Philadelphia, USA, 2 mM PMSF (Phenylmethyl sulfonylfluorid), 100 Kallikrein inaktivierende Einheiten Aprotinin/ml, 2 mM Dithiothreitol) pro 1 x 10⁶ Zellen zugegeben, um die Zellen zu lysieren. Nach 5' bei 4 °C wurde das Lysat 10' bei 10 000 x g zentrifugiert, und der Überstand wurde als Ausgangsmaterial für Tyrosinkinase-Aktivität verwendet.

Die Tyrosinkinase-Aktivität des Lysats wurde mit Poly (Glu, Tyr), 4:1, als Substrat gemessen. Der Inhibitor wurde mit Zellysat, Substrat (2 mg/ml) und Mg²⁺ (10 mM) in 100 mM HEPES (N-2-

Hydroxyethylpiperazin-N'-2-ethansulfonsäure), pH 7,2, vorinkubiert und die Reaktion durch Zugabe von γ - ^{32}P ATP (40 μM) begonnen. Nach 15' bei 30°C wurde das Substrat mit 10 % TCA (Trichloressigsäure) gefällt, auf eine Millititer Filtration Plate (Millipore Corporation, Mass., USA) filtriert, gewaschen und getrocknet. Der Einbau von ^{32}P wurde mittels eines Flüssigkeitsszintillationszählers ermittelt.

Ergebnisse:

Die Substanzen wurden bei einer Maximalkonzentration von 45 $\mu\text{g/ml}$ geprüft und schrittweise 1:10 verdünnt. IC_{50} bezeichnete die Konzentration, bei der 50 % der Ausgangsenzymaktivität gehemmt wurde (s. Tab. III).

Test auf 3',5'-cAMP-abhängige Proteinkinasehemmung

Versuchsbeschreibung:

Die katalytische Untereinheit der cAMP-abhängigen Proteinkinase (Sigma) wurde, wie von Sigma (Sigma Chemical Co., St. Louis, MO, USA) beschrieben, rekonstituiert. Die Enzymaktivität wurde mit Kemptid (Sigma) (Leu-Arg-Arg-Ala-Ser-Leu-Gly) als Substrat gemessen. Der Inhibitor wurde mit Enzym, Substrat (190 μM), Mg^{2+} (5 mM), 0,25 mg/ml BSA und 3,75 mM Mercaptoäthanol in 50 mM MOPS (4-Morpholinpropansulfonsäure) pH 6,9, vorinkubiert. Die Reaktion wurde durch Zugabe von γ - ^{32}P ATP (40 μM) begonnen. Nach 15' bei 30°C wurde ein aliquoter Teil auf p81-Ionenaustauschpapier (2 x 2 cm; Whatman Paper Ltd. Großbritannien) gegeben, in 75 mM H_3PO_4 getaucht, gewaschen, getrocknet, und der Einbau von ^{32}P wurde mittels eines Flüssigkeitsszintillationszählers ermittelt.

Ergebnisse:

Ergebnisse sind als %-Hemmung der Ausgangsenzymaktivität bei einer Inhibitorkonzentration von 45 $\mu\text{g/ml}$ ausgedrückt (s. Tab. III).

Tabelle III

Formel Ic				
worin $R_2 = R_8 = H$ und $R_4 = OH$				
R_1	X	Vorzeichen der optischen Drehung	IC ₅₀ in µg/ml pp60 v-src	%-Hemmung c-AMP-abhängiger Proteinkinase bei 45 µg/ml Inhibitorkonzentration
2-Thiophenyl	-	(±)	1,7	14
2-Bromphenyl	-	(±)	22,3	63
(2-Chlorphenyl)methyl	HCl	(±)	>45,0	69
Phenyl	HCl	(-)	5,7	46
2-Chlorphenyl	HCl	(+)	9,2	27
2-Fluorphenyl	HCl	(±)	28,0	0
4-Methylphenyl	HCl	(±)	2,7	55
3-Pyridyl	HCl	(±)	10,6	0
2-Pyridyl	HCl	(+)	34,8	0
Phenyl	HCl	(±)	0,7	0
4-Pyridyl	HCl	(±)	4,2	13
n-Propyl	HCl	(±)	45,0	12
2-Chlorphenyl	HCl	(±)	3,3	0
Äthyl	HCl	(±)	>45,0	29
Phenyl	HCl	(±)	1,9	0
4-Bromphenyl	HCl	(±)	3,4	48
4-Biphenyl	HCl	(±)	39,0	65
n-Butyl	HCl	(±)	0,0	37
2-Pyridyl	HCl	(-)	7,8	n.b.
2-Naphthyl	HCl	(±)	3,4	6
4-Fluorphenyl	HCl	(±)	2,7	0
4-Chlorphenyl	HCl	(±)	1,6	25
n-Propyl	HCl	(-)	>45,0	37
				5

Das folgende Beispiel erläutert die Erfindung, ohne deren Umfang einzuschränken.

SRC Tumor Test:

Einzelzellsuspensionen (Zellkultur A 549 oder vereinzelte humane Tumor Xenografts LXF 529) in Gewebekleber ([®]Beriplast, Behringwerke AG) wurden im Verhältnis 1:2 mit RPMI 1640 Medium verdünnt und mit 15 % FCS ergänzt zu einer Zellkonzentration von 10^7 Zellen/50 µl. Diese Suspension wurde schnell in 50 µl Glaskapillaren gesaugt (Durchmesser 1,5 mm), deren innere Wände mit einer Thrombin/CaCl₂-Lösung angefeuchtet waren (500 Einheiten Thrombin in 1 ml 40 mmol CaCl₂).

Nach Verfestigung der Zell-Fibrin-Mischung (ungefähr 5 Min. bei Raumtemperatur) wurde mittels Luftdruck das Fibrinnetzwerk aus der Glaskapillare in eine Petri-Schale befördert.

Das Fibrinnetzwerk wurde in 2 mm große Teile zerschnitten ($= 5 \cdot 10^5$ Zellen pro Stück) und die Teile wurden bis zur Implantation in RPMI 1640 Medium, ergänzt mit 15 % FCS, aufbewahrt.

Ein einzelnes Fibrinstück wurde unter die Nierenkapsel einer nackten Maus implantiert und anschließend wurden zwei zueinander senkrechte Durchmesser des implantierten Stückes mittels eines Mikroskops mit Okular-Mikrometer gemessen (Tag 0). Die Tumorgroße wurde gemessen nach der Formel

$$V = a \times b$$

V = Tumorgroße
a = größter Durchmesser
b = Durchmesser senkrecht zu a

Die Testsubstanz wurde i.v. oder p.o. täglich am Tag 2 - 15 in der maximal verträglichen Dosis (MVD) und einer Dosis, die 2/3 der MVD gemäß den Vorversuchen betrug, verabreicht. Es wurden 5 Mäuse/Gruppe herangezogen.

Am 21. Tag nach der Implantation wurden die Tiere geopfert, die Niere wurde herauspräpariert und die Tumorgroße wurde erneut gemessen. Die Wirksamkeit der Testsubstanz wurde anhand der Tumorstumshemmung bestimmt.

Die relative Tumorgroße wurde mittels folgender Formel bestimmt

$$V_R = \frac{V_t}{V_o}$$

V_t = Tumorgroße am Ende des Experiments (Tag 21)

V_o = Tumor-/Fibringroße am Tag der Implantation

Anschließend wurde die mittlere relative Tumorgroße der behandelten Gruppe (V_T) zu der entsprechenden mittleren Tumorgroße der Kontrollgruppe (V_C) gemäß folgender Formel in Beziehung gesetzt:

$$T/C \% = \frac{V_T}{V_C} \times 100$$

Die statistische Signifikanz ($p < 0,05$) der antitumoralen Wirksamkeit wurde mittels des Wilcoxon U Tests bestimmt.

Tabelle IV zeigt die Testergebnisse.

Tabelle IV

Testsubstanz	Tumor	Dosis (mg/kg/Tag)	Behandlungsdauer	
			(Tage)	T/C (%)
	bronchogenes Karzinom			
Bsp. 17	LXF 529 A549	25 i.v.	2-15	81 n.s.
		35 i.v.	2-15	67
		35 i.v.	2-15	70
Bsp. 9	LXF 529	100 p.o.	2-15	73
		2 i.v.	2-15	59
Bsp. 19	LXF 529	4 i.v.	2-15	51
		100 i.v.	2-15	98 n.s.
		150 i.v.	2-15	80
n.s. = nicht signifikant (p>0.05)				

Beispiel 1

(+/-)-cis-5,7-Dimethoxy-2-(2-thienyl)-8-[4-(3-acetoxy-1-methyl)piperidiny]-4H-1-benzopyran-4- n

Zu der Lösung von (±)-cis-3-Acetoxy-1-methyl-4-(3-acetyl-4,6-dimethoxy-2-hydroxyl)phenylpiperidin der Formel IV, R = COCH₃, (3,0 g) in trockenem Pyridin (30 ml) wurde 2-Thiophencarbonsäure (2,73 g) bei 0 °C gegeben, anschließend POCl₃ (2,2 ml). Die Reaktionsmischung wurde bei Raumtemperatur zwei Stunden lang gerührt. Wasser (50 ml) wurde langsam zu der Reaktionsmischung dazugegeben, und später

wurde die Reaktionslösung durch Zugabe von Natriumcarbonat alkalisch gemacht (pH 8). Die Reaktionsmischung wurde mit Essigester extrahiert (40 ml x 3). Die vereinigten organischen Extrakte wurde mit Wasser gewaschen, über wasserfreiem Natriumsulfat getrocknet, und das Lösungsmittel unter Vakuum entfernt. Der Rückstand wurde auf Silicagel chromatographiert (4 % MeOH in CHCl_3), Ausbeute 2,7 g (\pm)-cis-3-Acetoxy-1-methyl-4-(3-acetyl-4,6-dimethoxy-2-(2-thienyloxy)phenyl)piperidin, Schmelzpunkt 153-154 °C.

Diese Verbindung wurde in trockenem Dioxan (50 ml) aufgenommen. Natriumhydrid (5 Äquivalente) wurde zugegeben, und die Mischung wurde vier Stunden lang bei 40 °C gerührt. MeOH (10 ml) wurde zugegeben, um überschüssiges Natriumhydrid zu zerstören, und trockenes HCl-Gas wurde durch Zugabe von eisalter Natriumcarbonat-Lösung deutlich sauer war. Die Reaktionsmischung wurde durch Filtration abgetrennt. Der pH der Lösung wurde aufgearbeitet, und das erhaltene Festprodukt wurde durch Zugabe von eisalter Natriumcarbonat-Lösung deutlich sauer war. Die Reaktionsmischung wurde durch Filtration abgetrennt. Die weitere Reinigung wurde mittels Säulenchromatographie durchgeführt (Silicagel, 2 % MeOH, 1 % NH_4OH in CHCl_3), und (\pm)-cis-5,7-Dimethoxy-2-(2-thienyl)-8-[4-(3-acetoxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on wurde erhalten. Ausbeute 2,50 g, S.P. 207-208 °C.

Analog Beispiel 1 wurden die folgenden Verbindungen hergestellt.

Beispiel 2

(\pm)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(phenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 3

(\pm)-cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 4

(\pm)-cis-5,7-Dihydroxy-2-phenyl-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 5

(\pm)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 6

(\pm)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 7

(\pm)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 8

(\pm)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-pyridyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

Beispiel 9

(-)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorophenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

5 **Beispiel 10**

(+)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorophenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

10

Beispiel 11

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-chlorophenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

15

Beispiel 12

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,5-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

20

Beispiel 13

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2,4-dichlorphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

25

Beispiel 14

(±)-cis 5,7-Dihydroxy-2-(4-methylphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

30

35 **Beispiel 15**

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-methylphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4 on-hydrochlorid.

40

Beispiel 16

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-aminophenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

45

Beispiel 17

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(3-bromphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on hydrochlorid.

50

Beispiel 18

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-naphthyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on-hydrochlorid.

55

Beispiel 19

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(4-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

Beispiel 20

(±)-cis-5,7-Dihydroxy-2-(2-hydroxyphenyl)-8-[4-(3-hydroxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on.

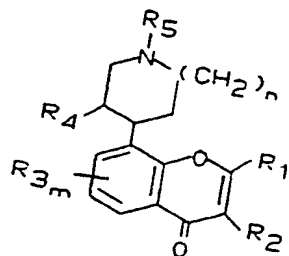
Beispiel 21

Wirkstofflösungen, die zur Injektion geeignet sind, enthalten die nachfolgend genannten Bestandteile und können auf an sich bekannte Weise hergestellt werden, indem die Stoffe miteinander vermischt und in sterile Ampullen abgefüllt werden. Die Injektionslösungen dienen zur Antitumor-Behandlung in einer Dosis von 1-2 Injektionseinheiten (1 Injektionseinheit = 1 Ampulle) pro Tag.

Bestandteile (pro Ampulle)	Gewicht
(±)-cis-5,7-Dimethoxy-2-(2-thienyl)-8-[4-(3-acetoxy-1-methyl)piperidinyl]-4H-1-benzopyran-4-on	200 mg
Natriumchlorid	50 mg
Methylparaben	5 mg
steriles Wasser	5 mg

Ansprüche

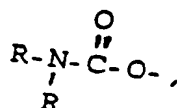
1. Verwendung von Verbindungen der Formel I



I

in der

R₁ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl-C₁-C₄-alkyl, substituiertes C₁-C₆-Alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, C₂-C₆-Alkenyl, C₂-C₆-Alkynyl, Aryl, polycyclische Ringe einbegriffen, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder COO-C₁-C₄-Alkylgruppe, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Amido-, Arylamino-, Diarylamino- oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet; R₂ Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Nitro, Amino, Di-C₁-C₄-alkylamino oder ein Halogen, Hydroxy, Alkoxy, -COOH, -COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl bedeutet; R₃ Wasserstoff, C₁-C₄-Alkyl, substituiertes C₁-C₄-Alkyl, Hydroxyl, Carboxyl, C₁-C₄-Alkyl, Nitro, Amino, eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄ alkylaminogruppe oder Halogen, O-Alkyl- C(=O)-alkyl, -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl,

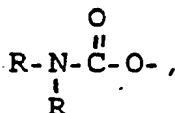


wobei

R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl,

O-Alkyl- $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C}$ -alkyl und Aryl steht, bedeutet;

- 5 R⁴ Wasserstoff, Hydroxy, C₁-C₄-Alkoxy, C₁-C₄-Alkanoyloxy, C₁-C₄-Alkoxycarbonyl, Aryloxy, Amino oder eine C₁-C₄-Alkylamino- oder Di-C₁-C₄-alkylaminogruppe,



10

wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht, bedeutet;

- 15 R₅ Wasserstoff, C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Alkylamino-, C₁-C₄-Alkanoyl, $\overset{\text{O}}{\parallel} \text{C}-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ oder Aroyl,

wobei die Arylgruppe unsubstituiertes oder mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, bedeutet;

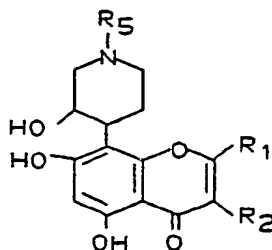
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und

n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,

- 20 oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen zur Inhibition von Onkogen-kodierten Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit der Formel Ia

25



Ia

30

- 35 in der R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, Naphthyl, Aryl, substituiertes Aryl oder einen C₃-C₉-Heterocyclus bedeutet;

R₂ Wasserstoff oder C₁-C₃ Alkyl bedeutet und

R₅ C₁-C₃-Alkyl oder C₃-C₅-Cycloalkyl, oder C₃-C₅-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet,

oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

- 40 3. Verwendung von Verbindungen der Formel Ia gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R¹ Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Methylphenyl, Aminophenyl, Bromphenyl, Hydroxyphenyl oder Napthyl bedeutet,

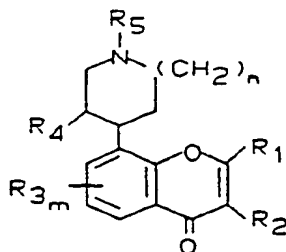
R² Wasserstoff bedeutet, und

R⁵ Methyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

45

4. Verbindungen der Formel Ib

50

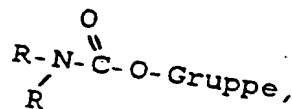


Ib

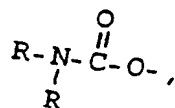
55

in der mindestens einer der Substituenten eine der folgenden Bedeutungen hat und die jeweils weiteren Substituenten eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben können: R₁ bedeutet C₃-C₆-

Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclen mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, polycyclische Ringe, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino-, Diarylamino-, Gruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;
 R₂ bedeutet Aryl, Hydroxy, Alkoxy, COOH, COO-C₁-C₄ Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;
 R₃ bedeutet Carboxyl, eine Halogen-, -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-;

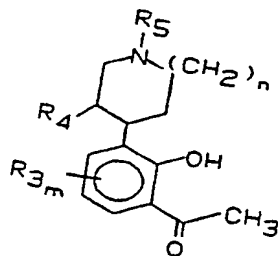


wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht;
 R₄ bedeutet



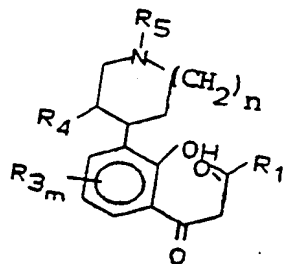
wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl Cycloalkyl oder Aryl steht;
 R₅ bedeutet Aryl, wobei die Arylgruppe mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, und
 m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und
 n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,
 sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



II

worin R₄ Hydroxy oder Acetoxy und R₃, R₅, n und m die genannten Bedeutungen haben, umgesetzt zu einem Diketon der Formel III



III

und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₁, R₃, R₅, m und n die angegebenen Bedeutungen haben, R₄ die Hydroxy- oder Acetoxygruppe und R₂ Wasserstoff bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅ CH₃ bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umgesetzt und die erhaltene Verbindung sauer oder alkalisch umgesetzt wird zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet,

gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_5 Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel Ib umsetzt, worin R_5 unsubstituiertes oder substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl oder C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl bedeutet,

- 5 gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umsetzt zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_2 Dialkylaminomethyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R_2 Wasserstoff bedeutet, nitriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_2 -NO₂ bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib worin R_2 -NO₂ darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R_2 die Aminogruppe darstellt.

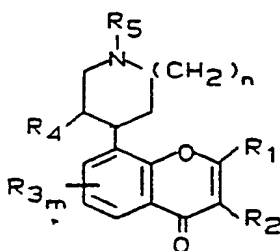
6. Arzneimittel zur Bekämpfung von Tumoren, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder mindestens einem pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalz.

7. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer Wirkung gegen Tumoren.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer hemmenden Wirkung auf Onkogen-kodierte Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten: GR, ES

1. Verwendung von Verbindungen der Formel I

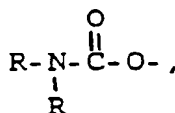


in der R_1 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl- C_1 - C_4 -alkyl, substituiertes C_1 - C_6 -Alkyl, C_3 - C_6 -Cycloalkyl, einen C_3 - C_9 -Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C_3 - C_6 -Cycloalkyl- C_1 - C_4 -alkyl, C_2 - C_6 -Alkenyl, C_2 - C_6 -Alkinyl, Aryl, polycyclische Ringe einbegriffen, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, Carboxyl oder eine Aldehyd- oder COO- C_1 - C_4 -Alkylgruppe, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Amido, Arylamino-Diarylaminogruppe oder -CH₂O- C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet;

R_2 Wasserstoff, Alkyl mit 1 bis 6 Kohlenstoffatomen, Aryl, Nitro, Amino, Di- C_1 - C_4 alkylamino oder ein Halogen, Hydroxy, Alkoxy, -COOH, -COO- C_1 - C_4 -Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O- C_1 - C_4 -Alkyl bedeutet;

R_3 Wasserstoff, C_1 - C_4 -Alkyl, substituiertes C_1 - C_4 Alkyl, Hydroxyl, Carboxyl, C_1 - C_4 -Alkyl, Nitro, Amino, eine C_1 - C_4 -Alkylamino- oder Di- C_1 - C_4 -alkylaminogruppe oder Halogen, O-Alkyl- $\text{C}(=\text{O})$ -alkyl,

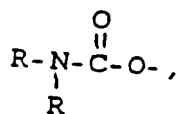
-CHO, -CH₂OH, -CH₂O- C_1 - C_4 -Alkyl,



wobei R für H, C_1 - C_6 -Alkyl, Cycloalkyl,

O-Alkyl- $\text{C}(=\text{O})$ -alkyl und Aryl steht, bedeutet;

R_4 Wasserstoff, Hydroxy, C_1 - C_4 -Alkoxy, C_1 - C_4 -Alkanoyloxy, C_1 - C_4 -Alkoxy-carbonyl, Aryloxy, Amino oder eine C_1 - C_4 -Alkylamino- oder Di- C_1 - C_4 -alkylaminogruppe,



wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht, bedeutet;

R₅ Wasserstoff, C₁-C₆ Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, Alkylamino-,

C₁-C₄ Alkanoyl, $\text{C}(=\text{O})-\text{O}-\text{C}_1-\text{C}_4-\text{Alkyl}$ oder Aroyl,

wobei die Arylgruppe unsubstituiertes oder mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, bedeutet;

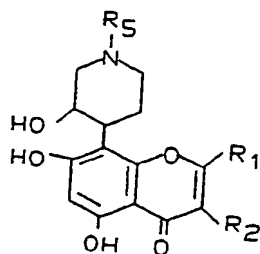
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und

n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,

oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen zur Inhibition von Onkogen-kodierten

Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

2. Verwendung von Verbindungen gemäß Anspruch 1 mit der Formel Ia



Ia

in der R₁ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl, Naphthyl, Aryl, substituiertes Aryl oder einen C₃-C₉-Heterocyclus bedeutet;

R₂ Wasserstoff oder C₁-C₃-Alkyl bedeutet und

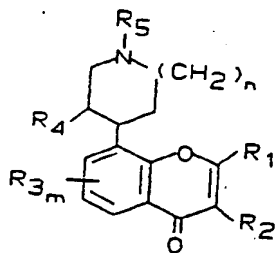
R₅ C₁-C₃-Alkyl oder C₁-C₅-Cycloalkyl, oder C₃-C₅-Cycloalkyl-C₁-C₄ alkyl bedeutet, oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

3. Verwendung von Verbindungen der Formel Ia gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß R₁ Phenyl, Thienyl, Pyridyl, Chlorphenyl, Dichlorphenyl, Methylphenyl, Aminophenyl, Bromphenyl, Hydroxyphenyl oder Naphthyl bedeutet,

R₂ Wasserstoff bedeutet, und

R₅ Methyl bedeutet oder deren pharmakologisch unbedenklichen Säureadditionssalzen.

4. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib



Ib

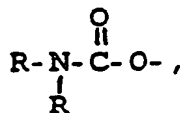
in der mindestens einer der Substituenten eine der folgenden Bedeutungen hat und die jeweils weiteren Substituenten eine der in Anspruch 1 genannten Bedeutungen haben können: R₁ bedeutet C₃-C₆-Cycloalkyl, einen C₃-C₉-Heterocyclus mit 1, 2 oder 3 Heteroatomen wie N, S, O oder deren beliebige Kombinationen, C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl, polycyclische Ringe, aromatische heterocyclische Reste, substituiertes Aryl, eine primäre Amino-, Alkylamino-, Aralkylamino-, Dialkylamino-, Arylamino-, Diarylamino-

gruppe oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;

R₂ bedeutet Aryl, Hydroxy, Alkoxy, COOH, COO-C₁-C₄-Alkyl, -CHO, -CH₂OH oder -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl;

R₃ bedeutet Carboxyl, eine Halogen, -CHO, -CH₂OH, -CH₂O-C₁-C₄-Alkyl-, R-N-C-O-Gruppe, wobei R für H,

C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht;
R₄ bedeutet

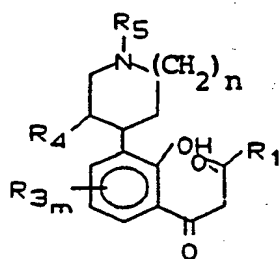


wobei R für H, C₁-C₆-Alkyl, Cycloalkyl oder Aryl steht;

R₅ bedeutet Aroyl, wobei die Arylgruppe mono- oder polysubstituiertes Phenyl ist, und
m eine ganze Zahl zwischen 0 und 3 und

n eine ganze Zahl zwischen 0 und 2 ist,

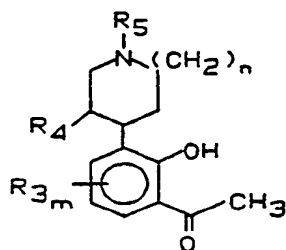
sowie deren pharmakologisch unbedenkliche Säureadditionssalze, dadurch gekennzeichnet, daß eine Verbindung der Formel III



III

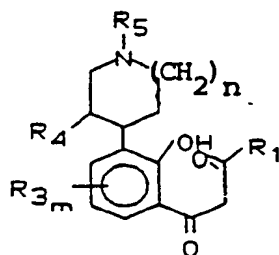
in der die Substituenten die genannten Bedeutungen haben, einer Ringschlußreaktion und ggf. nachfolgend einer oder mehrerer Substitutionsreaktionen unterworfen wird.

5. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel Ib gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der Formel



II

worin R₄ Hydroxy oder Acetoxy und R₃, R₅, n und m die genannten Bedeutungen haben, umgesetzt zu einem Diketon der Formel III



III

und die erhaltene Verbindung durch Umsetzen mit einer Mineralsäure zyklisiert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₁, R₃, R₅, m und n die angegebenen Bedeutungen haben, R₄ die Hydroxy- oder Acetoxygruppe und R₂ Wasserstoff bedeutet, und geg. benenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅

CH₃ bedeutet, nach Schutz der Hydroxylgruppen mit Bromcyan umgesetzt und die erhaltene Verbindung sauer oder alkalisch umgesetzt wird zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₅ Wasserstoff bedeutet, mit geeigneten elektrophilen Reagenzien wie Halogeniden, Säurechloriden, Tosylaten oder Enonen zu Verbindungen der Formel Ib

5 umgesetzt, worin R₅ unsubstituiertes oder substituiertes C₁-C₆-Alkyl, Aryl-C₁-C₄-alkyl, C₃-C₆-Cycloalkyl oder C₃-C₆-Cycloalkyl-C₁-C₄-alkyl bedeutet,

gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet, mit einem sekundären Aminhydrochlorid und Paraformaldehyd umgesetzt zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Dialkylaminomethyl bedeutet, oder gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂ Wasserstoff bedeutet,

10 nitriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂-NO₂ bedeutet, und gegebenenfalls eine Verbindung der Formel Ib, worin R₂-NO₂ darstellt, hydriert zu einer Verbindung der Formel Ib, worin R₂ die Aminogruppe darstellt.

6. Arzneimittel zur Bekämpfung von Tumoren, gekennzeichnet durch einen Gehalt an mindestens einer Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 oder mindestens einem pharmakologisch unbedenklichen

15 Säureadditionssalz.

7. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Bekämpfung von Tumoren, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eine Verbindung der Formel I gemäß Anspruch 1 ggf. mit Hilfs- und/oder Trägerstoffen in eine geeignete Darreichungsform gebracht wird.

8. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer

20 Wirkung gegen Tumoren.

9. Verwendung einer Verbindung gemäß Anspruch 1 zur Herstellung eines Arzneimittels mit einer hemmenden Wirkung auf Onkogen-kodierte Kinasen und/oder Wachstumsfaktorrezeptortyrosinkinasen.

25

30

35

40

45

50

55



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER TEILRECHERCHENBERICHT,
der nach Regel 45 des Europäischen Patent-
übereinkommens für das weitere Verfahren als
europäischer Recherchenbericht gilt

Nummer der Anmeldung

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			EP 89119710.5
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	Betrifft Anspruch	KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.4)
D, X	DE - A1 - 3 612 337 (HOECHST) * Ansprüche 1, 5, 6 *	4, 6	C 07 D 405/04 C 07 D 405/14 C 07 D 409/14
D, X	DE - A1 - 3 329 186 (HOECHST) * Ansprüche 1, 4 *	4, 6	A 61 K 31/35 A 61 K 31/445
A	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 108, Nr. 21, 23. Mai 1988, Columbus, Ohio, USA ALAM, MAKTOOB et al. "Tubastraine: isolation and structure of a novel alkaloid from the stony coral Tubastraea micrantha" Seite 438, Spalte 1, Zu- sammenfassung-Nr. 183 888m & Heterocycles 1988, 27(3), 719-23	4	
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Band 106, Nr. 6, 9. Februar 1987, Columbus, Ohio, USA	6	
			RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.4)
			C 07 D 405/00 C 07 D 409/00
UNVOLLSTÄNDIGE RECHERCHE			
Nach Auffassung der Recherchenabteilung entspricht die vorliegende europäische Patentanmeldung den Vorschriften des Europäischen Patentübereinkommens so wenig, daß es nicht möglich ist, auf der Grundlage einiger Patentansprüche sinnvolle Ermittlungen über den Stand der Technik durchzuführen. Vollständig recherchierte Patentansprüche: 4-8 Unvollständig recherchierte Patentansprüche: - Nicht recherchierte Patentansprüche: 1-3 Grund für die Beschränkung der Recherche: Verfahren zur therapeutischen Behandlung des menschlichen oder tierischen Körpers, Artikel 52(4) EPÜ			
Recherchenort WIEN		Abschlußdatum der Recherche 15-01-1990	Prüfer HAMMER
KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTEN X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : nichtschriftliche Offenbarung P : Zwischenliteratur T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentedokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, üb rein-stimmendes Dokument			

EPA Form 1505.1 03 82

EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE			KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl. 4)
Kategorie	Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile	betrifft Anspruch	
	<p>BHAT, SUJATA VASUDEV et al. "Isolation of a pharmacologically active substance having the structure of a chromone alkaloid from plant(s) belonging to the Meliaceae family" Seite 359, Spalte 1, Zusammenfassung-Nr. 38 467c & Indian IN 157,282 -----</p>		<p>RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl. 4)</p>